

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2005年9月15日 (15.09.2005)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2005/084803 A1

(51)国際特許分類⁷: B01J 31/26, (74)代理人: 下田 昭 (SHIMODA, Akira); 〒1040031 東京都中央区京橋3-3-4 京橋日英ビル4階 Tokyo (JP).
C07C 15/42, 213/04, C07B 61/00, 53/00

(21)国際出願番号: PCT/JP2005/004077

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22)国際出願日: 2005年3月9日 (09.03.2005)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30)優先権データ:
特願2004-064994 2004年3月9日 (09.03.2004) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉県川口市本町4-1-8 Saitama (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 小林修 (KOBAYASHI, Shu) [JP/JP]; 〒1010048 東京都千代田区神田司町2-19 Tokyo (JP). 石谷暖郎 (ISHITANI, Haruo) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷1-30-13 パークヒルズ本郷402 Tokyo (JP). 山下恭弘 (YAMASHITA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒1130024 東京都文京区西片2-16-8 サンパレス Tokyo (JP).

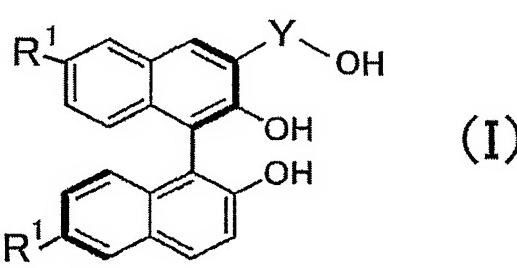
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: ASYMMETRIC REACTION CATALYST AND PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE COMPOUNDS WITH THE SAME

A1 (54)発明の名称: 不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法



carbon atoms.

(57)Abstract: [PROBLEMS] To provide an asymmetric reaction catalyst which is excellent in yield and stereoselectivity and easy of handling and a process for the production of optically active compounds with the same. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] An asymmetric reaction catalyst obtained by mixing a pentavalent niobium compound with an optically active tri- or tetraol of (R)- or (S)-configuration having a binaphthol structure. The triol is represented by the general formula (I): (I) wherein Y is a divalent hydrocarbon group; and R¹ is hydrogen, halogeno, perfluoroalkyl having at most four carbon atoms, or alkyl or alkoxy having at most four



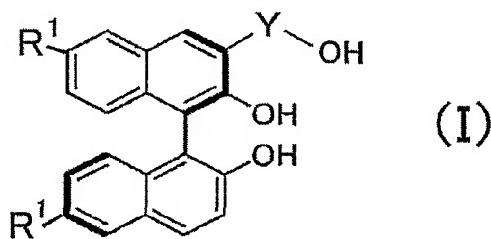
(57) 要約:

【課題】 収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 5価のニオブ化合物と、(R)一体又は(S)一体からなり光学活性なビナフタル構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合してなる不斉反応用触媒である。

前記トリオールは、式 I

【化1】



で表される（式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーカルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す）。

明 細 書

不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法 技術分野

[0001] 本発明は、不斉反応用触媒、及び光学活性化合物の製造方法に関し、より詳細には求核付加に用いる不斉反応用触媒、及び光学活性化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] ルイス酸触媒存在下、C=O結合やC=N結合(例えば、イミン(C=N)やヒドラゾン(C=N-N)化合物)の不飽和炭素への不斉求核付加反応は、新たな炭素-炭素結合を形成し、種々の光学活性化合物の合成に利用できることから、数多く検討されている。そして、上記触媒としては、選択性や安定性の観点から、種々の金属や配位子が用いられている。

一方、本発明者らは、既にジルコニウムアルコキシドとビナフトール誘導体から調製される不斉触媒を開発し、不斉ディールス・アルダー反応(例えば、特許文献1参照)、アルドール反応(例えば、特許文献2および非特許文献1参照)、イミノアルドール反応(例えば、特許文献3参照)を高い収率と立体選択性で行えることを報告している。

又、ニオブは高いルイス酸性を有すると期待されており(例えば、非特許文献2参照)、ニオブを触媒に用いて不斉ディールス・アルダー反応を行った例が報告されている(例えば、非特許文献3参照)。

[0003] 特許文献1:特開2002-356454号公報

特許文献2:特願2000-067833号公報

特許文献3:特開平11-33407号公報

非特許文献1:山下、他、J. Am. Chem. Soc., 2002年、第124巻、p3292

非特許文献2:シー・アンドレード(C. Andrade)、「テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett)」、2001年、第42巻、p. 6473

非特許文献3:ジェー・ホワース(J. Howarth)、ケー・ギレスピー(K. Gillespie)、「モレキュールズ(Molecules)」、2000年、第5巻、p. 993

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、より効率的な反応、即ち、100%に近い化学収率、100%に近い立体選択性の反応の開発を目的として、有効な触媒系が求められている。

本発明は、上記の課題を解決するためになされたものであり、収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法を提供することを目的とする。

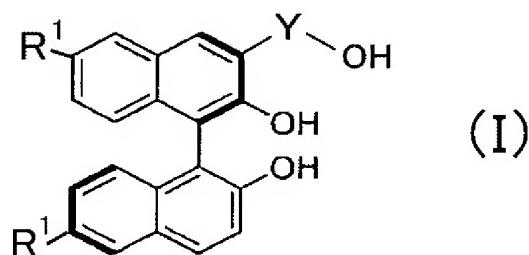
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、ニオブ化合物と光学活性なビナフトール構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合することで、ニオブを活性中心金属とする不斉触媒が得られることを見出した。そして、この触媒は、不斉求核付加反応に適することも見出した。

[0006] すなわち、本発明の不斉反応用触媒は、5価のニオブ化合物と、(R)一体又は(S)一体の光学活性なビナフトール構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合してなる。前記ニオブ化合物が式NbX₅（式中、Xはアルコキシドまたはハロゲン原子を表す）で表されることが好ましい。

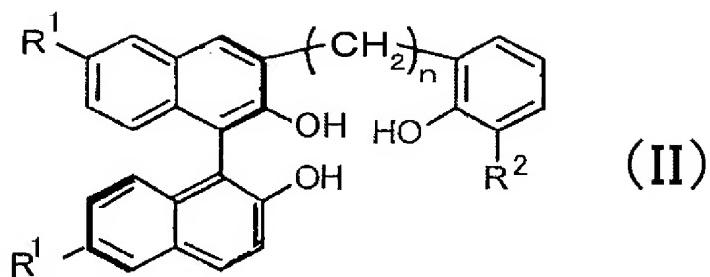
[0007] 前記トリオールは式I

[化1]



で表され（式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のペーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す）、又は、式II

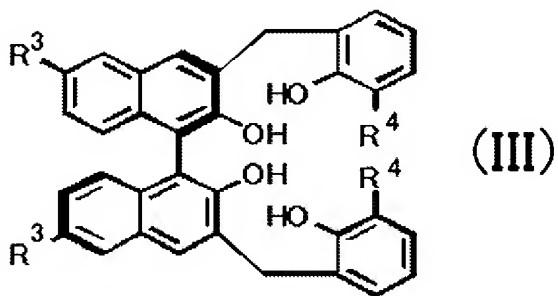
[化2]



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R²は水素原子または炭素数1～10の炭化水素基を表し、nは0～2の整数を表す)で表されることが好ましい。

[0008] 前記テトラオールは式III

[化3]

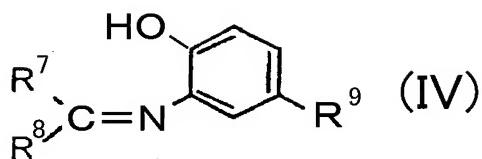


(式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R⁴は水素原子または炭素数1～10の炭化水素基を表す)で表されることが好ましい。

[0009] 本発明の光学活性化合物の製造方法は、前記不斉反応用触媒を用い、R⁵R⁶C=N-Z (R⁵、R⁶は水素原子、炭化水素基、アルコキシカルボニル基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R⁵とR⁶は同一でなく、Zはアリール基又はアシリルアミノ基を表す)で表される反応基質と求核剤とを求核付加反応させる。

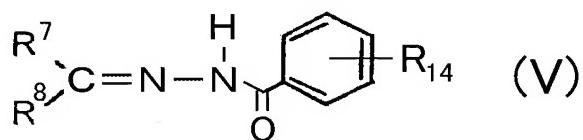
[0010] 前記反応基質が式IV

[化4]



(式中、R⁷、R⁸は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R⁷とR⁸は同一でなく、R⁹は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す)で表されるイミンであること、又は、前記反応基質が式V

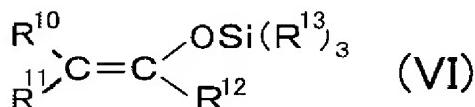
[化5]



(式中、R⁷、R⁸は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R⁷とR⁸は同一でなく、R¹⁴は水素原子又は電子吸引性の置換基である)で表されるベンゾイルヒドラゾンであることが好ましい。

前記求核剤が式VI

[化6]



(式中、R¹⁰、R¹¹はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、及びシリルオキシ基の群から選ばれる1種を表し、R¹²は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基及びアルキルチオ基の群から選ばれる1種を表し、R¹³はそれぞれ同じでも異なっていてもよい炭化水素基を表す)で表されるケイ素エノラートであることが好ましい。

[0011] 前記光学活性化合物の製造方法において、反応系にイミダゾール誘導体及び／又は合成結晶性ゼオライトを添加して行うことが好ましい。

[0012] 本発明の光学活性化合物の製造方法は、前記不斉反応用触媒を用い、反応基質

と求核剤とを求核付加反応させるものである。

前記反応基質がエポキシドで、前記求核剤が窒素化合物であり、光学活性化合物が含窒素化合物であることが好ましい。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒が得られる。又、この触媒を用いると、不斉求核付加反応により光学活性化合物を効率よく製造できる。また反応が温和であるため、副反応をおこさずに選択性的な反応が可能になる。

発明を実施するための最良の形態

[0014] 以下本発明の実施形態について説明する。

〈ニオブ化合物〉

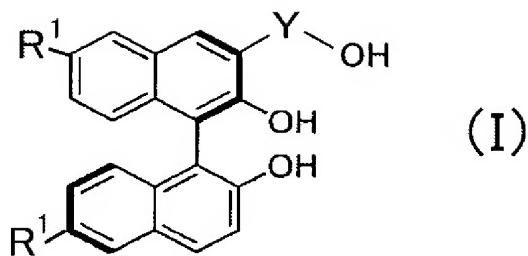
本発明で用いる5価のニオブ化合物としては、特に制限されないが、例えばNbX₅(式中、Xはアルコキシドまたはハロゲン原子を表す)で表されるものが挙げられる。このうち、取扱いの容易なことから、Nbアルコキシド(特にNbメトキシド又はNbエトキシド)が好ましい。

[0015] 〈ビナフトール構造を含むトリオール〉

本発明で用いられるビナフトール構造を有するトリオールは、(R)-体または(S)-体の光学活性ビナフトール骨格を含む。このものを上記ニオブ化合物と混合することにより、中心金属であるニオブ原子に光学活性トリオールが酸素原子を介して結合した構造を有する不斉ニオブ触媒が形成される。ここで、ビナフトール環とフェノールとの距離およびフェノール上の置換基を微調整することで、様々な求核付加反応に対する最適な触媒構造を構築できる。

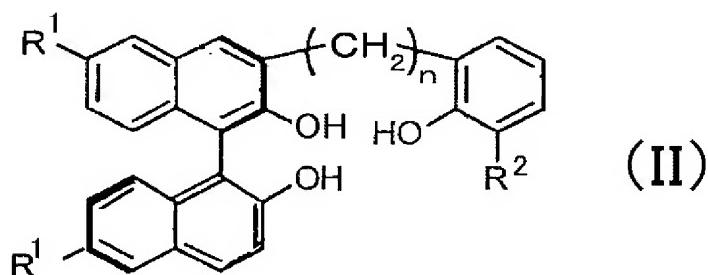
[0016] 前記トリオールとしては、例えば式I

[化1]



で表される(式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す)化合物や、式II

[化2]



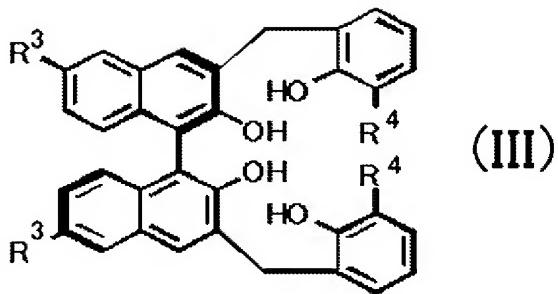
(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R²は水素原子または炭素数1～10の炭化水素基を表し、nは0～2の整数を表す)で表される化合物を好適に用いることができる。具体的には、R²は水素、メチル基、t-ブチル、イソプロピル基の群から選ばれる1種、n=0または1のものが例示できる。

[0017] <ビナフトール構造を含むテトラオール>

本発明で用いられるビナフトール構造を有するテトラオールは、(R)一体または(S)一体の光学活性ビナフトール骨格を含む。このものを上記ニオブ化合物と混合することにより、中心金属であるニオブ原子に光学活性テトラオールが酸素原子を介して結合した構造を有する不斉触媒が形成される。ここで、ビナフトール環とフェノールとの距離およびフェノール上の置換基を微調整することで、様々な求核付加反応に対する最適な触媒構造を構築できる。

[0018] 前記テトラオールとしては、例えば式III

[化3]



(式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のペーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R⁴は水素原子または炭素数1～10の炭化水素基を表す)で表される化合物を好適に用いることができる。R³としては、例えば水素、メチル基、ヨウ素が挙げられ、R⁴としては、例えば水素、メチル基、t-ブチル、イソプロピル基が挙げられる。

[0019] 前記トリオール又はテトラオールにおけるナフタレン環が有する置換基(上記したR¹及びR³)としては、水素原子、ハロゲン、アルキル基、ペーフルオロアルキル基を例示することができる。このような置換基を有するビナフトール構造としては、具体的には、例えば3, 3'-ジブロモー、6, 6'-ジブロモー、3, 3'-ジブロモー-6, 6'-ジヨードー、3, 3'-メチルー、6, 6'-ジメチルー、3, 3', 6, 6'-テトラヨードー1, 1'-ビー-2-ナフトールを挙げることができる。

ナフタレン環上の置換基の役割は主に電子的な効果と考えられるが、単に配位のし易さに対する影響だけではない。

[0020] <触媒の調製>

上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールとの混合割合は、(ニオブ化合物)／(トリオール又はテトラオール)の値で1／1～1／2が好ましく、1／1～1／1. 3がより好ましい。

上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールとの混合方法は特に限定されないが、通常、有機溶媒中で上記各成分を混合し、適宜攪拌すればよい。有機溶媒としては、炭化水素やハロゲン化炭化水素などを好適に用いることができ、特に、塩化メチレン、トルエン、又はそれらの混合溶媒が好適である。混合温度に特に制約はないが、室温付近で混合するのが簡便であり、その後、室温からトルエンの沸点の間の温

度(好ましくは60°C付近)で熟成するのが好適である。触媒の熟成時間は、通常30分から24時間、好ましくは1~3時間の範囲である。

[0021] <その他の成分>

上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールからなる不斉触媒系に、さらに含窒素化合物を含有させると、触媒特性が良好となる。含窒素化合物としては、ピリジン類(例えばピリジン、2,6-Lutidine, 2,4,6-Collidine等)、キノリン類(例えば、キノリン、イソキノリン)、ⁱPr₂NEt, 又はイミダゾール類(例えばN-メチルイミダゾール)が好ましい。これらの含窒素化合物の含有量は、上記ニオブ化合物と等モル程度とするのが好ましい。これらの含窒素化合物を反応系に加えるタイミングに特に制約はないが、通常、ニオブ化合物を添加する前にトリオール又はテトラオールと混合しておくか、トリオール又はテトラオールとニオブ化合物を混合してから求核剤を加えるまでの間に含窒素化合物を添加するのが好ましい。

又、上記ニオブ化合物とトリオール又はテトラオールからなる不斉触媒系に、さらにモレキュラーシーブ(Molecular Sieves)などの合成結晶性ゼオライトを添加すると触媒特性が向上する。通常、モレキュラーシーブとしては3Aまたは4Aが好適である。

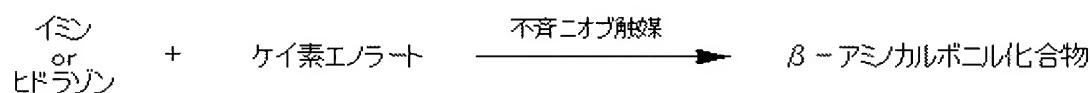
[0022] <反応基質>

以上のようにして調製された本発明の触媒は、種々の不斉反応に対しても触媒作用を有する。例えば、不斉マンニッヒ型反応、エポキシドの不斉開環反応、不斉アリル化反応、不斉マイケル反応、不斉シアノ化反応、不斉アルキル化反応を例示することができる。特に不斉マンニッヒ型反応、エポキシドの不斉開環反応に本発明の触媒を用いると、高収率、高立体選択性的に目的物を得ることができる。

[0023] <マンニッヒ型反応>

本発明の触媒は、イミンまたはアシリルヒドラゾンを求電子剤(反応基質)とし、ケイ素エノラートを求核剤とするマンニッヒ型反応反応

[化7]



において特に有効である。この不斉反応によって、光学活性な含窒素化合物が生成

する。

[0024] (反応基質)

反応基質としては、 $R^5R^6C=N-Z$ (R^5 、 R^6 、Zは前記と同義であり、 $R^5 \neq R^6$ である)で表される化合物が挙げられる。これらの化合物は、イミン及びアシリヒドラゾンで総称される。

これらの化合物を用いる場合、上記式中の置換基 R^5 、 R^6 は、飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基及びアルコキシカルボニル基の群からそれぞれ選ばれる1種であり、これらの置換基には、付加反応を阻害することがないヘテロ原子や官能基を有していても良い。各種イミン化合物は、対応するカルボニル化合物とアミンから既知の方法に従って容易に合成することができる。同様に、各種アシリヒドラゾン化合物は、対応するカルボニル化合物とアシリヒドラジンから既知の方法に従って容易に合成することができる。

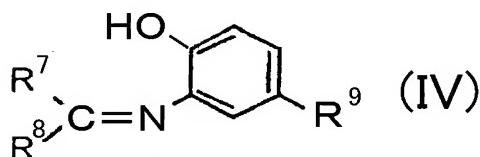
[0025] (求核剤)

求核剤としては、ケイ素エノラートを好適に使用することができる。上記化合物($R^5R^6C=N-Z$)を反応基質とした場合、ケイ素エノラートを求核剤に用いると、光学活性な β -アミノカルボニル化合物や、光学活性な β -アミノ酸誘導体が得られる。

[0026] (イミン)

ここで用いられるイミンは、アルデヒドまたはケトンと1級アミンとから脱水反応により得られるが、例えば式IV

[化4]

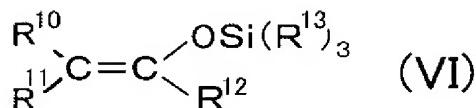


(式中、 R^7 、 R^8 は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、 R^7 と R^8 は同一でなく、 R^9 は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す)で表されるイミンを好適に用いることができる。 R^7 、 R^8 の何れか1方が水素原子であるイミンが特に好適である。

[0027] (ケイ素エノラート)

ケイ素エノラートとしては、式VI

[化6]

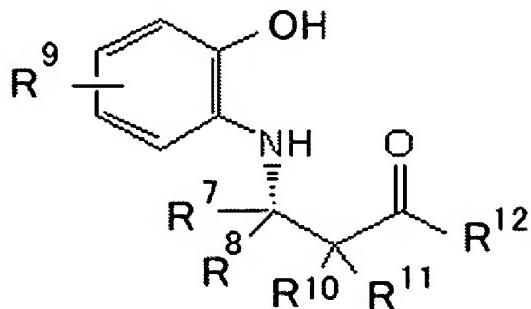


(式中、 R^{10} 、 R^{11} はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、及びシリルオキシ基の群から選ばれる1種を表し、 R^{12} は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基及びアルキルチオ基の群から選ばれる1種を表し、 R^{13} はそれぞれ同じでも異なっていてもよい炭化水素基を表す)で表されるものが例示される。

特に、 R^{13} として、それぞれ同じでも異なっていてもよいメチル基、エチル基、イソプロピル基、フェニル基、及び第3ブチル基の群から選ばれる1種以上を用いたケイ素エノラートが好ましい。

[0028] 上記イミン及びケイ素エノラートを用い、本発明の不斉ニオブ触媒を用いることにより、例えば以下の構造

[化9]

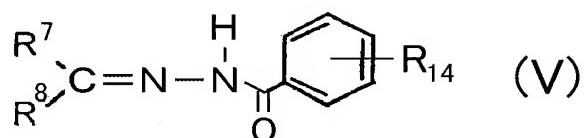


を有する β -アミノカルボニル化合物が得られる。なお、この生成物は、 R^{12} が炭化水素基の場合は β -アミノエステルであり、 R^{12} がチオアルコキシ基の場合は β -アミノチオエステルとなる。また、生成物中の2-ヒドロキシフェニルアミノ基は、CAN(硝酸セリウムアンモニウム)を用いた定法によりアリール基を除去して1級のアミノ基に変換できる。

[0029] (ヒドラゾン)

上記イミンの代わりに、式V

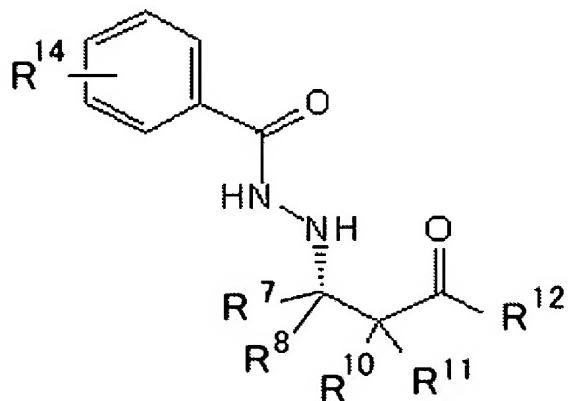
[化5]



(式中、R⁷、R⁸は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R⁷とR⁸は同一でなく、R¹⁴は水素原子又は電子吸引性の置換基である)で表されるベンジルヒドラゾンを反応基質用いてもよい。この場合、R⁷、R⁸の何れかが水素原子であることが好ましい。また、R¹⁴に用いる電子吸引性の置換基として、例えばハロゲン、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、ニトロ基が挙げられる。

[0030] 上記ベンジルヒドラゾン及びケイ素エノラートを用い、本発明の不斉ニオブ触媒を用いることにより、例えば以下の構造

[化11]

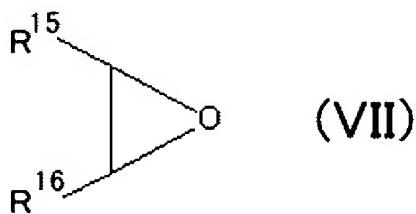


を有するβ-ヒドラジノカルボニル化合物が得られる。この生成は、ヨウ化サマリウムやラネーニッケルを用いてN–N結合を切断することにより1級のアミノ基に変換できる。

[0031] <求核剤によるエポキシドの開環反応>

本発明の触媒は、エポキシドを求電子剤とした求核剤によるエポキシドの開環反応にも適用できる。エポキシドの構造に特に制限はなく、例えば、式VII

[化12]



(R^{15} 、 R^{16} は水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、及び置換基を有する炭化水素基の群から選ばれ、何れか一方は水素原子ではなく、 R^{15} と R^{16} とが5員環以上の環状構造を形成していてもよい)で表される化合物が挙げられる。

また、求核剤としては、アジド、1級アミン、2級アミン、チオール、シアノ化合物、ハロゲン化物などが挙げられるが、中でも含窒素化合物が好ましく、特に1級又は2級のアミンが好ましい。

[0032] <その他の求核付加反応>

また本発明の不斉反応用触媒は、上記イミンや上記アシルヒドラゾンに対し、ケイ素エノラート以外の求核剤による不斉求核付加反応も可能である。例えば、アリルトリクロロシランなどのアリル化剤による不斉アリル化反応、トリアルキルスズシアニドなどによる不斉シアノ化反応が実施可能である。

[0033] <反応方法>

上記触媒に反応基質を添加する方法は特に制限はないが、一般的には、溶媒に溶かしたイミン類等を上記触媒を含む溶液に滴下し、続いて求核剤を含む溶液を滴下すればよい。反応温度は反応基質の種類によって適宜選択できるが、通常は−78°C～室温、好ましくは−40°C～0°Cとすることができる。反応時間は通常1～72時間で終了する。上記した触媒や溶媒を含む反応系における反応基質の濃度は好ましくは0.05～1.0mol/l、より好ましくは0.1～0.5mol/l程度である。

例えば、上記触媒を含む溶液に対し、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素に溶解したイミン化合物等を滴下し、続いて求核剤を滴下すればよい。

[0034] 上記反応基質に上記求核剤を求核付加させる不斉反応に本発明の触媒を用いると、非常に高いエナンチオ選択性を示し、様々なアミン化合物を高い光学純度で得ることが可能である。例えばマンニッヒ型反応では、多くの場合、化学収率70%以上、光学収率90%以上でβ-アミノケトン類(上式の右式VI)を得ることができる。なお、

上式の左辺の化合物III, VIは、それぞれ既に化学式で示したイミン化合物及びケイ素エノラートであり、R³等の記号の示す内容も既に述べたとおりである。

[0035] 以下、本発明を実施例、比較例に基づいて具体的に説明するが、本発明はそれによって限定されるものではない。

NMRスペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR)は、JEOL-LA300、JEOL-LA400またはJEOL-LA500(日本電子社製のNMR(核磁気共鳴)装置)で測定した。旋光度は、JASCO P-1010(日本分光社製の旋光度計)で測定した。IRスペクトルは、JASCO FT/IR-610(日本分光社製のフーリエ変換IR装置)で測定した。

1. 実験例1

実施例 1

[0036] <ビナフトール構造を含むトリオールの調製>

図1に示す反応式に従って、トリオールを調製した。

まず、水素化ナトリウム(275mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(120ml)に懸濁させ、そこにTHF(30ml)に溶解した2-イソプロピルフェノール(111mmol、図1の記号A1)を0°Cで滴下した。30分後、この溶液にクロロメチルメチルエーテル(221mmol)を加え、室温まで加温した後、メタノールと水を続けて加え反応を停止した。水相をエーテルで抽出し、有機相を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより1-イソプロピル-2-メキシメトキシベンゼン(17.5g、収率87%、図1の記号A2)を得た。

[0037] 上記化合物A2を15.0g(83mmol)と、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)15ml(100mmol)とを含むTHF(200ml)溶液に、-78°Cでn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(100mmol/64ml)を滴下した。30分後、溶液を0°Cに昇温して1時間攪拌後、再び-78°Cに冷却し、ジメチルホルムアミド(DMF)(15.9ml)をゆっくりと滴下した。反応溶液をゆっくりと室温まで昇温した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。水相をエーテルで抽出し、有機相を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、3-イソプロピル-2-メキシメトキシベンズア

ルデヒド(12. 9g、収率74%、図1の記号A3)を得た。

¹H-NMR δ (ppm) : 1.25 (d, 6H, J = 7.1 Hz), 3.40 (sept, 1H, J = 7.1 Hz), 3.60 (s, 3H), 5.06 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.55 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 7.70 (dd, 2H, J = 1.7, 7.6 Hz), 10.3 (s, 1H)

[0038] 次に、(R)-2, 2'-ビス(メキシメトキシ)-[1, 1']ビナフタレン(37. 9mmol、図1の記号A4)とTMEDA(45. 1mmol)とを含むエーテル(450ml)溶液に、室温下でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(45. 4mmol/28. 9ml)を滴下した後、1. 5時間攪拌した。混合溶液を-78°Cに冷却後、上記生成物A3(22. 9mmol)のエーテル(50ml)溶液を滴下した。反応溶液をゆっくりと室温まで昇温した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注いだ。水相をエーテルで抽出し、有機相を併せて水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、ほぼ1:1のジアステレオマー比で、(R)-(2, 2'-ジメキシメトキシ-[1, 1']ビナフチル-3-イル)-(3-イソプロピル-2-メキシメトキシフェニル)メタノール(12. 2g、収率92%、図1の記号A5)を得た。

[0039] 上記生成物A5(21mmol)のジクロロメタン(35ml)溶液に、氷冷下にて塩化水素飽和メタノール(35ml)を加え、2時間攪拌した。この混合溶液に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えて中和し、有機相を分離した。水相を塩化メチレンで抽出し、上記有機相を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた粗アルコール(図1のA6)の塩化メチレン(100ml)溶液に、トリエチルシラン(67. 2mmol)を0°Cで加え、続いて、三フッ化ホウ素-エーテル錯体(65. 1mmol)を滴下した。反応溶液を一晩攪拌した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えて中和し、有機相を分離した。残った水相を塩化メチレンで抽出し、上記有機相を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、最終生成物である[(R)-3-(2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-[1, 1']ビナフタレン2, 2'-ジオール](6. 2g、収率68%、2段階、図1の記号A7)を得た。

¹H-NMR δ (ppm) : 1.20 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.25 (sept, 1H, J = 6.8 Hz), 4.17 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.23 (d, 1H, J = 14.9 Hz), 4.99 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.90 (ddd, 1H, J = 1.5, 7.5, 7.5 Hz), 7.08–7.11 (m, 3H), 7.22–7.39 (m, 6H), 7.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 9.0 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 22.5, 22.8, 27.1, 31.5, 108.9, 110.6, 111.5, 117.8, 120.6, 124.1, 124.2, 124.5, 124.9, 125.9, 127.1, 127.6, 128.0, 128.1, 128.5, 128.8, 129.5, 129.9, 131.2, 131.7, 132.2, 133.2, 135.8, 149.8, 151.1, 152.8.

[0040] [α]_D³⁰ : +63.6 (c 1.03, THF)

Mp : 205–206°C.

IR (KBr) : 3505, 3425, 1592, 1463, 820, 751 cm⁻¹

[0041] <不斉反応触媒によるアルジミンへのケテンシリルアセタールの不斉求核付加反応>

1. 反応基質及び求核剤の調製

反応基質であるイミン(アルジミン)は、ジクロロメタンとDMF中、モレキュラーシーブの共存下で、対応するアルデヒドとフェノール誘導体から調製したものを再結晶して使用した。シリルエノラート(シリルエノールエーテル)は、文献(S. Kobayashi)ら、「シリルエノールエーテル・イン・サイエンス・オブ・シンセシス、ホーベンーウェイル・メソード・オブ・モレキュラー・トランسفォーメーションズ("Silyl Enol Ethers", in Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations)、ゲオルグ・シメ・フェルラグ シュツッツガルト(George Thieme Verlag: Stuttgart)、2002年、4巻、p. 317」記載の方法により合成した。反応に用いた他の試薬はすべて市販品を購入し、必要に応じて精製して使用した。反応はすべてアルゴン雰囲気下で実施した。

[0042] 2. 触媒の調製

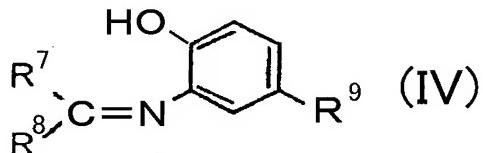
上記生成物A6 (72 μ mol) をトルエン (0. 3ml) に溶解し、この溶液にN-メチルイミダゾール(NMI) (60 μ mol) のトルエン (0. 6ml) 溶液を室温で加え、攪拌した。この混合溶液を10分攪拌後、Nb(OMe)₅ (60 μ mol) のトルエン (0. 6ml) 溶液を加え、全体を60°Cに加温し3時間攪拌した後、室温に戻した。モレキュラーシーブ3A (100 mg) 入りのフラスコに、この混合溶液を移し、塩化メチレン (0. 5ml) で洗浄後、30分

間攪拌した。

[0043] 3. 不齊反応

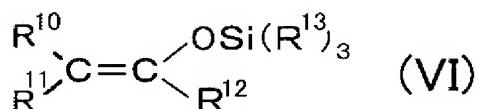
上記溶液を-20°Cに冷却し、式IV

[化4]



で表されるイミン(0. 6mmol、但し、 $\text{R}^7=\text{Ph}$ 、 $\text{R}^8=\text{H}$ 、 $\text{R}^9=\text{H}$)の塩化メチレン(0. 7 ml)溶液と、これに続けて式VI

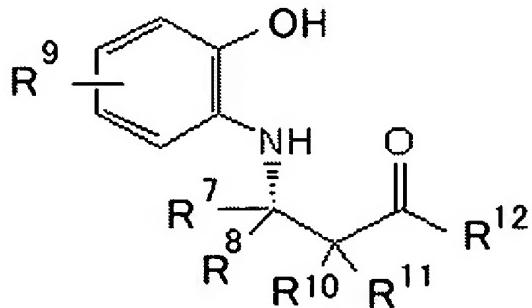
[化6]



で表されるシリルエノールエーテル(0. 72mmol、但し、 $\text{R}^{10}=\text{R}^{11}=\text{R}^{13}=\text{Me}$ 、 $\text{R}^{12}=\text{OMe}$)の塩化メチレン(0. 3ml)溶液を加えた。48時間攪拌後、反応溶液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を注いで反応を停止し、水相を塩化メチレンで抽出した。

上記水相と有機相を併せて、水、飽和食塩水の順に続けて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた粗成生物は、調製用薄層クロマトグラフィー(ベンゼン／酢酸エチル=9／1)を用いて精製し、

[化9]



で表されるアミノケトン誘導体(生成物)を得た(収率86%、但し、 $\text{R}^7 \sim \text{R}^{12}$ =は上記

式IV, VIにおけるのと同一、化9においてベンゼン環に結合しているのはメトキシ基ではなく水酸基)。生成物の不斉収率(99%ee)は、キラルカラムを用いたHPLC(高速液体クロマトグラフィー)で決定した。

[0044] 生成物の各種物性

名称: (S)-メチル 2,2'-ジメチル-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-フェニルプロピオネート

IR (KBr) : 3401, 1709, 1611, 1514, 1453, 1391 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) 3.68 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 6.36–6.76 (m, 4H), 7.21–7.28 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 19.9, 24.2, 47.3, 52.1, 64.3, 113.2, 114.1, 117.6, 120.8, 127.3, 127.9, 128.3, 135.6, 138.9, 144.0, 178.0.

HPLC (Daicel Chiralpak=AD, ヘキサン / $\text{PrOH} = 9/1$, flow rate = 1.0 ml/min, t_{R} = 9.3 min (3R), $t_{\text{R}} = 16.0$ min (3S). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. found: C, 72.28; H, 7.20; N, 4.62.

HRMS: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (M^+) 299.1522, found 299.1497.

生成物の (S)- 体の絶対配置 (Absolute configuration) : 対応する樟脑酸エステルのX線結晶構造解析によって決定

[0045] <実施例2～10>

上記式IV, VIの各化合物において、 $\text{R}^7 \sim \text{R}^{13} =$ を表1に示すものに変えたものを用いたこと以外は、実施例1とまったく同様にして反応を行った。得られた反応物の化学収率及び不斉収率を表1に示す。

[0046] [表1]

| | 式IVのイミン | | | 式VIのケテンシリルアセタール | | | | 反応物の収率(%) | |
|-------|----------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|-------|
| | R ⁷ | R ⁸ | R ⁹ | R ¹⁰ | R ¹¹ | R ¹² | R ¹³ | 化学收率 | 不齊收率 |
| 実施例1 | H | Ph | H | Me | Me | OMe | Me | 86 | 99%ee |
| 実施例2 | H | (4-Cl)C ₆ H ₄ | H | Me | Me | OMe | Me | 82 | 98%ee |
| 実施例3 | H | (4-OMe)C ₆ H ₄ | H | Me | Me | OMe | Me | 79 | 96%ee |
| 実施例4 | H | 1-Naphthyl | H | Me | Me | OMe | Me | 40 | 95%ee |
| 実施例5 | H | 2-Naphthyl | H | Me | Me | OMe | Me | 77 | 98%ee |
| 実施例6 | H | 3-Thienyl | H | Me | Me | OMe | Me | 85 | 93%ee |
| 実施例7 | H | Ph | CF ₃ | Me | Me | OMe | Me | 75 | 91%ee |
| 実施例8 | H | Ph | H | H | H | SEt | Me | 69 | 84%ee |
| 実施例9 | H | (4-Cl)C ₆ H ₄ | H | H | H | SEt | Me | 44 | 88%ee |
| 実施例10 | H | 2-Furyl | H | H | H | SEt | Me | 70 | 87%ee |

[0047] 表1から明らかなように、各実施例の場合、反応基質にイミンを用い、求核剤としてシリルエノラートを用いた不齊求核付加反応により、90%程度の高い不齊収率で、対応するβ-アミノケトン誘導体を得られた。これより、イミンに対する高エナンチオ選択性的な求核付加反応が可能であることがわかった。

[0048] なお、実施例2～10で得られた反応物(アミノケトン誘導体)の物性値を以下に示す。

[0049] <実施例2>

(S)-メチル 3-(4-クロロフェニル)-2,2'-ジメチル-(2-ヒドロキシフェニル)アミノプロピオネート

IR (KBr) 3359, 1709, 1610, 1513, 1490, 1450, 738 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1.19 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) 3.67 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 6.31-6.90 (m, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.35 (s, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 20.2, 24.7, 47.3, 52.4, 64.0, 113.3, 114.3, 117.9, 121.1, 128.2, 128.3, 129.7, 133.2, 135.4, 137.7, 144.0, 177.5.

HPLC:測定条件は実施例1と同一、t_r = 8.3 min (3R), t_r = 16.7 min (3S). Anal.
Calcd for C₁₈H₂₀NO₃Cl: C, 64.77; H, 6.04; N, 4.20. found: C, 64.47; H, 6.18; N, 4.01.

HRMS: Calcd for C₁₈H₂₀NO₃Cl (M⁺) 333.1133, found 333.1109.

[0050] <実施例3>

メチル 2,2'-ジメチル-3-(2'-ヒドロキシフェニルアミノ)-3-(4'-メトキシフェニル)プロ

ピオネート

IR (neat): 3420, 2979, 1715, 1612, 1510, 1252 cm^{-1} .

^1H - NMR (CDCl_3): δ (ppm) 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.35 (dd, 1H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.62 (dd, 1H, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz).

^{13}C - NMR (CDCl_3): δ (ppm) 20.1, 24.4, 47.5, 52.2, 55.2, 64.2, 113.4, 114.3, 115.3, 117.2, 118.1, 119.7, 121.1, 129.4, 131.0, 135.6, 144.4, 158.8, 177.8.

HPLC: 測定条件は実施例1と同一、 $t_{\text{R}} = 11.1$ min (3R), $t_{\text{R}} = 28.0$ min (3S).

HRMS: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (M^+) 329.1627, found 329.1638.

[0051] <実施例4>

(S)-メチル 2,2'-ジメチル -3-(2-ヒドロキシフェニル) アミノ 3-(1'-ナフチル)- プロピオネート

^1H - NMR (CDCl_3): δ (ppm) 1.18 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) 3.66 (s, 3H), 5.62 (s, 3H), 6.28–6.62 (m, 4H), 7.22–8.00 (m, 7H).

^{13}C - NMR (CDCl_3): δ (ppm) 19.9, 25.1, 48.4, 52.4, 57.8, 113.4, 114.2, 117.9, 121.2, 122.1, 123.2, 125.2, 125.3, 125.4, 126.1, 128.1, 129.1, 133.6, 135.3, 144.1, 177.9.

HPLC: カラムにキラルセル (chiralcel) ADを用いた以外の測定条件は実施例1と同一、 $t_{\text{R}} = 14.6$ min (3s), $t_{\text{R}} = 10.6$ min (3R.). Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 75.62; H, 6.63; N, 4.01. found: C, 75.48; H, 6.49; N, 3.94.

HRMS: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (M^+) 349.1678, found 349.1668.

[0052] <実施例5>

メチル2,2'-ジメチル -3-(2'-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-(2'-ナフチル) プロピオネート

IR (KBr) 3418, 1710, 1610, 1510, 1270, 736 cm^{-1} .

^1H - NMR (CDCl_3): δ (ppm) 1.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 6.40–6.70 (m, 4H) 7.41–7.46 (m, 3H), 7.75–7.81 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 20.2, 24.5, 47.6, 52.3, 64.8, 114.0, 114.3, 118.0, 121.1, 125.8, 126.2, 127.5, 127.6, 127.6, 127.9, 132.9, 133.0, 135.5, 136.7, 144.3, 177.7.

HPLC: フロー速度0.8 ml/minとした以外の測定条件は実施例1と同一、t_R = 12.2 min (3R), t_R = 26.0 min (3S).

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₃NO₃ (M⁺) 349.1678, found 349.1671.

[0053] <実施例6>

(R)-メチル 3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-2,2'-ジメチル-3-(3'-チエニル)プロピオネート

IR (neat) 3413, 2978, 1708, 1608, 1513, 1446, 1267, 1192, 1140, 741 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1.25(s, 3H), 1.28(s, 3H), 3.69(s, 3H), 4.66(s, 1H), 6.46–6.71 (m, 4H), 6.98(d, 1H J = 5.6 Hz), 7.06(s, 1H), 7.21(s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 20.4, 24.1, 47.2, 52.2, 61.2, 114.5, 115.1, 118.9, 121.1, 122.9, 125.2, 127.3, 135.3, 140.7, 145.0, 177.7.

HPLC: 測定条件は実施例1と同一、t_R = 9.2 min (3S), t_R = 14.3 min (3R).

[0054] <実施例7>

(S)-メチル 3-(2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)アミノ-2,2'-ジメチル-3-フェニルプロピオネート

IR (neat) 1707, 1612, 1531, 1442, 1336, 1277, 1115 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1.22 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.75 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.23–7.32 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 20.2, 24.7, 47.3, 52.4, 64.5, 109.9, 113.6, 115.0, 123.2, 123.5, 127.8, 128.2, 135.7, 138.3, 137.0, 146.6, 177.9.

HPLC: 測定条件は実施例1と同一、t_R = 5.4min (3R), t_R = 7.3 min (3S).

Anal. Calcd for C₁₉H₂₀F₃NO₃: C, 62.12; H, 5.49; F, 15.11; N, 3.81; O, 13.07.
found: C, H, N,

[0055] <実施例8>

(S)-S-エチル 3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノ-3-フェニルプロパンチオ酸

IR (KBr) 3396, 1647, 1608, 1520, 1449, 1362 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 1.67 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 2.83 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 5.4$, 14.9 Hz), 3.07 (dd, 1H, $J = 8.1$, 14.9 Hz), 4.81 (dd, 1H, $J = 5.4$, 8.1 Hz), 6.44–6.71 (m, 4H), 7.20–7.33 (m, 5H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 14.4, 23.6, 51.4, 56.1, 114.4, 114.6, 118.8, 121.1, 126.3, 127.4, 128.6, 134.9, 141.7, 144.7, 198.4.

HPLC: カラムにキラルパックASを用い、ヘキサン/ $^i\text{PrOH} = 19/1$ とした以外の測定条件は実施例1と同一、 $t_{\text{R}} = 26.6$ min (3S), $t_{\text{R}} = 38.2$ min (3R). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 67.74; H, 6.35; N, 4.65. found: C, 68.00; H, 6.54; N, 4.54.

HRMS: Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S} (\text{M}^+)$ 301.1138, found 301.1102.

[0056] <実施例9>

(S)-S-エチル 3-(4'-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノフェニルプロパンチオ酸

IR (neat) 3412, 1665, 1516, 1447, 742 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 1.21 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.83 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.96 (dd, 1H, $J = 5.1$, 14.9 Hz), 3.05 (dd, 1H, $J = 8.3$, 14.9 Hz), 4.78 (dd, 1H, $J = 5.1$, 8.3 Hz), 6.39–6.78 (m, 4H), 7.22–7.28 (m, 5H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 14.5, 23.7, 51.2, 55.6, 114.5, 115.0, 119.3, 121.2, 127.8, 128.9, 133.2, 134.6, 140.3, 144.7, 197.8.

HPLC: 測定条件は実施例1と同一、 $t_{\text{R}} = 19.5$ min (3S), $t_{\text{R}} = 24.3$ min (3R). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClS}$: C, 60.80; H, 5.40; N, 4.17. found: C, 60.85; H, 5.60; N, 3.99.

HRMS: Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{ClS} (\text{M}^+)$ 335.0747, found 335.9758.

[0057] <実施例10>

(S)-S-エチル 3-(2'-フリル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)アミノフェニルプロパンチオ酸

IR (neat) 3414, 1674, 1608, 1513, 1448, 1349, 740 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 1.32 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 2.90 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz),

3.06 (dd, 1H, J = 5.4, 15.6 Hz), 3.19 (dd, 1H J = 8.3, 15.6 Hz), 4.81 (dd, 1H J = 5.4, 8.3 Hz), 6.11 (d, 1H J = 3.2 Hz), 6.26 (dd, 1H J = 2.0, 3.2 Hz), 6.60–6.81 (m, 4H), 7.35 (d, 1H J = 2.0 Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 14.5, 23.6, 48.0, 50.8, 106.8, 110.2, 115.0, 118.0, 120.7, 121.5, 133.8, 142.0, 147.1, 153.8, 198.2.

HPLC:測定条件は実施例4と同一、 $t_{\text{R}} = 15.4$ min (3S), $t_{\text{R}} = 8.9$ min (3R).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81. found: C, 61.86; H, 5.72; N, 4.80.

HRMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} (\text{M}^+)$ 291.0932, found 291.0931.

[0058] 2. 実験例2

〈ニオブアルコキシドと光学活性四座型ビナフトール構造を用いるエポキシドのアミノリシス反応〉

アルゴン雰囲気下、四座配位型ビナフトール構造(光学活性テトラオール)(0.044 mmol)のトルエン(0.40 mL)溶液に対し、ニオブメトキシド(0.040 mmol)のトルエン(0.60 mL)溶液を室温下投入し、その後60°Cにて3時間攪拌した後、室温に戻してキラルニオブ錯体のトルエン溶液とした。

[0059] (四座配位型ビナフトールの合成)

四座配位型ビナフトールの合成スキームを図2に示す。

(R)-3,3'-bis(2-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)-[1,1']binaphthalene-2,2'-diol (8a) :
(R)-2,2'-Bis(methoxy-methoxy)-1,1'-binaphthalene (5.33 g, 14.23 mmol) のTHF溶液(90 mL)を-78 °Cに冷却し、sec-ブチルリチウムヘキサン溶液(0.99 M, 28.4 mL, 28.1 mmol)を滴下し30分攪拌した後に0 °Cに昇温し、さらに1時間半攪拌し後に-78 °Cに冷却する。ここに3-isopropyl-2-methoxymethoxybenzaldehyde (11.85 g, 56.9 mmol) のTHF溶液(30 mL)を滴下し、室温に昇温し終夜攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、

(R)-(2,2'-Dimethoxy-methoxy-[1,1']binaphthyl-3-yl)-(3-isopropyl-2-methoxymeth

oxyphenyl)methanol as ca. 1:1 diastereomer mixtureを得る(11.28 g)。このアルコール(11.28 g)を塩化メチレン溶液(120 mL)とし0 °Cにて攪拌し、飽和塩化水素メタノール溶液(45 mL)を加える。30分攪拌した後に飽和重曹水を用いて反応溶液を中和し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、減圧下溶媒を留去する。残渣は精製せずに塩化メチレンに(70 mL)溶解させ、0 °Cに冷却した後にトリエチルシラン(8.62 g, 74.1 mmol)の塩化メチレン溶液(35 mL)、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(10.72 g, 75.5 mmol)の塩化メチレン溶液(35 mL)を順次滴下し、0 °Cにて終夜攪拌する。飽和重曹水を用いて反応を停止し、塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、

(R)-3,3'-bis(2-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)

-[1,1']binaphthalene-2,2'-diol(5.76 g, 9.89 mmol, 69 % yield in 3 steps)を得た。

[0060] (R)-3,3'-bis(2-Hydroxy-3-isopropylbenzyl)-[1,1']binaphthalene-2,2'-diol(8a): [?]
²⁰_D +38.9 (c 1.01, CHCl₃). Mp 115–117 °C. IR (KBr) 3445, 2959, 1626, 1451, 1208, 1088, 753 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃): ? 1.22 (d, 12H, J = 8.0 Hz), 3.25 (sept, 2H, J = 6.8 Hz), 4.19 (d, 4H, J = 15.1 Hz), 5.67(s, 2H), 6.46 (s, 2H), 6.91 (dd, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.23 (m, 6H), 7.35 (dd, 2H, J = 8.0 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.01 Hz), 7.93 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): ? 22.6, 22.7, 27.1, 31.5, 111.4, 120.7, 124.0, 124.6, 124.9, 125.8, 127.2, 128.1, 128.1, 128.9, 129.9, 131.3, 132.0, 135.8, 149.9, 151.1. HPLC Daicel Chiralpak AD-H, hexane/ⁱPrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min: t_R = 13.1 min (S), t_R = 15.8 min (R). MS: Calcd for C₄₀H₃₈O₄ (M⁺ + Na⁺) 605, found 605.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₇NO₃S: C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81. found: C, 61.86; H, 5.72; N, 4.80.

[0061] (反応)

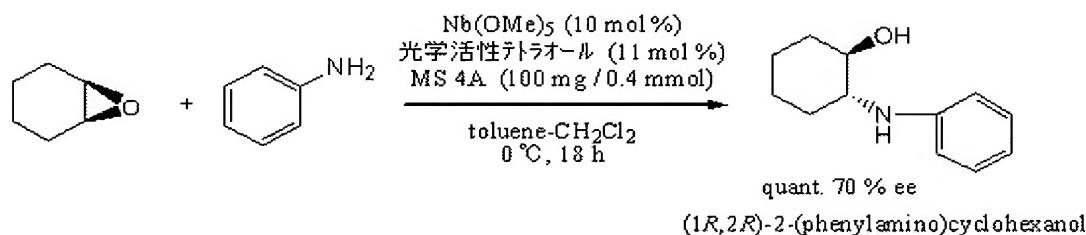
図2に示した光学活性テトラオール8aを用いた。

別の反応容器に乾燥したモレキュラーシーブス4A(100 mg)を量り取り、アルゴン雰囲気下にした後、上記調製したキラルニオブ錯体トルエン溶液をカニューレを用いて

この反応容器に移し、トルエン (0.50 mL) で洗い込んだ。これを室温下30分攪拌し、0°Cに冷却した。ここにエポキシド(シクロヘキセンオキシド) (0.40 mmol) の塩化メチレン(0.50mL) 溶液と、アミン(アニリン) (0.48 mmol)の塩化メチレン(0.50mL) 溶液を順次加え、18時間攪拌した。

この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え反応を停止し、水相を塩化メチレンで抽出した (10 mL x 3)。有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (Hexane : AcOEt = 4:1) で精製し、対応する α -アミノアルコール ((1R,2R)-2-(フェニルアミノ)シクロヘキサンオール)を得た。この生成物の光学純度を、光学異性体分離カラム (Daicel Chiralpak AD)を用いたHPLCにより決定した。

[化13]



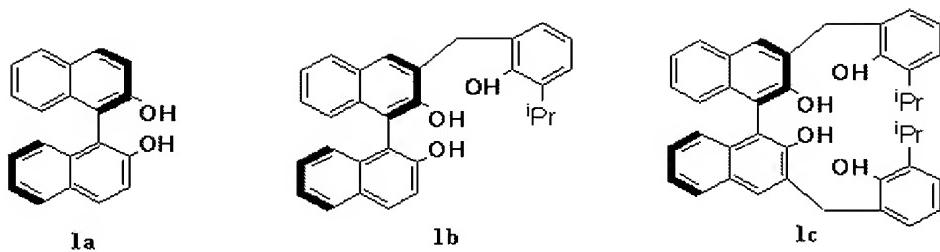
[0062] 生成物である α -アミノアルコールの化学収率は定量的であり、不斉収率(以下eeと記す)は70%であった。

[0063] 3. 実験例3

〈ビナフートール構造の種類によるエポキシドのアミノリシス反応〉

アルゴン雰囲気下、以下のビナフートール構造1a～1c (0.044 mmol) のトルエン (0.40 mL) 溶液に対し、以下のニオブアルコキシド (0.040 mmol) の塩化メチレン (0.60 mL) 溶液(ただし、ビナフートール構造1cの場合はトルエン溶液)を室温下投入し、その後60°Cにて3時間攪拌した後、室温に戻してキラルニオブ錯体のトルエン溶液とした。

[化14]



なお、上記化合物1cと、8aとは同一である。

[0064] 別の反応容器に所定の添加剤を投入し、アルゴン雰囲気下にした後、上記調製したキラルニオブ錯体塩化メチレン(トルエン)溶液をカニューレを用いてこの反応容器に移し、塩化メチレン(ただし、ビナフタル構造1cの場合はトルエン)(0.50 mL)で洗い込んだ。これを室温下30分攪拌し、0°Cに冷却した。ここにエポキシド(シクロヘキセンオキシド)(0.40 mmol)の塩化メチレン(0.50mL)溶液と、アミン(アニリン)(0.48 mmol)の塩化メチレン(0.50mL)溶液を順次加え、18時間攪拌した。なお、ビナフタル構造1aの場合は添加剤を使用せず、ビナフタル構造1cの場合は、添加剤として乾燥したモレキュラーシーブス 4A(100 mg)を用いた。

この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加え反応を停止し、水相を塩化メチレンで抽出した(10 mL x 3)。有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(Hexane : AcOEt = 4:1)で精製し、対応する α -アミノアルコール((1R,2R)-2-(フェニルアミノ)シクロヘキサノール)を得た。この生成物の光学純度を、光学異性体分離カラム(Daicel Chiralpak AD)を用いたHPLCにより決定した。

[化15]



[0065] 得られた結果を表2に示す。表において、Rはニオブアルコキシドのアルキル基を示す。

[0066] [表2]

| ビナフートール 誘導体 1 | R | 添加剤 | 溶媒 | 収率(%) | ee(%) |
|------------------|------------------------------------|---|--|-------|-------|
| 1a (22 mol %) | -CH(CH ₃) ₂ | none | CH ₂ Cl ₂ | 69 | 48 |
| 1b (11 mol %) | -CH(CH ₃) ₂ | 2,2'-biphenol (11 mol %) 2,6-lutidine (12 mol %) | CH ₂ Cl ₂ | 55 | 48 |
| 1c (11 mol %) | -Me | MS 4A | CH ₂ Cl ₂ -toluene | quant | 70 |

反応条件は各光学活性ビナフートール誘導体に対する最適条件

[0067] 表2から明らかなように、ビナフートール構造としてテトラオールを用いた場合にエポキシドの不斉開環の化学収率及び立体選択性が最も高くなつた。これより、エポキシドの不斉開環にテトラオールを用いるのが有効であることが判明した。

図面の簡単な説明

[0068] [図1]ビナフートール構造を含むトリオールを調製するための反応を示す図である。

[図2]ビナフートール構造を含むテトラオールを調製するための反応を示す図である

請求の範囲

[1] 5価のニオブ化合物と、(R)－体又は(S)－体からなり光学活性なビナフタル構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合してなる不斉反応用触媒。

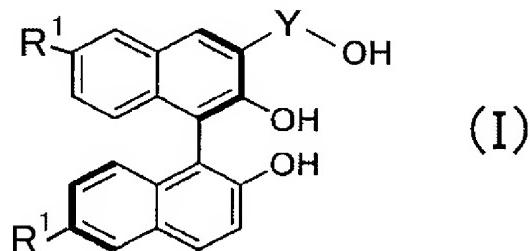
[2] 前記ニオブ化合物が式



(式中、Xはアルコキシドまたはハロゲン原子を表す)で表される請求項1記載の不斉反応用触媒。

[3] 前記トリオールは式I

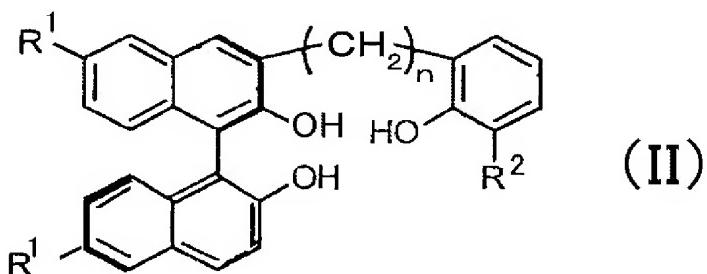
[化1]



で表される(式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す)請求項1又は2記載の不斉反応用触媒。

[4] 前記トリオールは式II

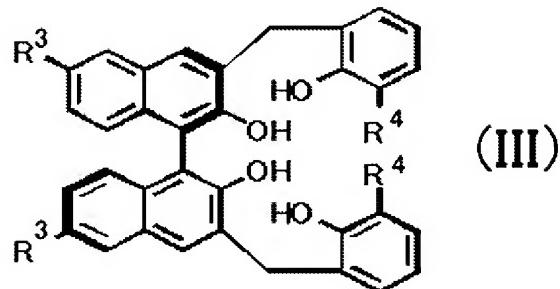
[化2]



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R²は水素原子または炭素数1～10の炭化水素基を表し、nは0～2の整数を表す)で表される請求項1又は2記載の不斉反応用触媒。

[5] 前記テトラオールは式III

[化3]

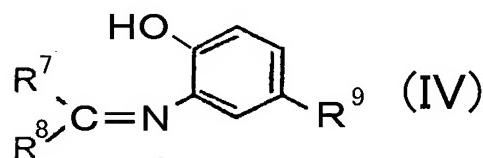


(式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、R⁴は水素原子または炭素数1～10の炭化水素基を表す)で表される請求項1又は2記載の不斉反応用触媒。

[6] 請求項1乃至5のいずれかに記載の不斉反応用触媒を用い、R⁵R⁶C=N-Z (R⁵、R⁶は水素原子、炭化水素基、アルコキシカルボニル基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R⁵とR⁶は同一でなく、Zはアリール基又はアシルアミノ基を表す)で表される反応基質と求核剤とを求核付加反応させる光学活性化合物の製造方法。

[7] 前記反応基質が式IV

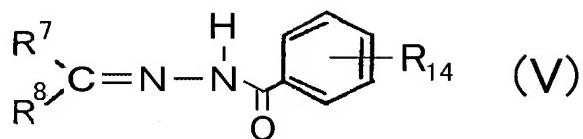
[化4]



(式中、R⁷、R⁸は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R⁷とR⁸は同一でなく、R⁹は水素原子またはトリフルオロメチル基を表す)で表されるイミンである請求項6記載の光学活性化合物の製造方法。

[8] 前記反応基質が式V

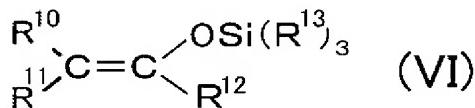
[化5]



(式中、R⁷、R⁸は水素原子、炭化水素基、及び官能基を有する炭化水素基の群から選ばれ、R⁷とR⁸は同一でなく、R¹⁴は水素原子又は電子吸引性の置換基である)で表されるベンゾイルヒドランである請求項6記載の光学活性化合物の製造方法。

[9] 前記求核剤が式VI

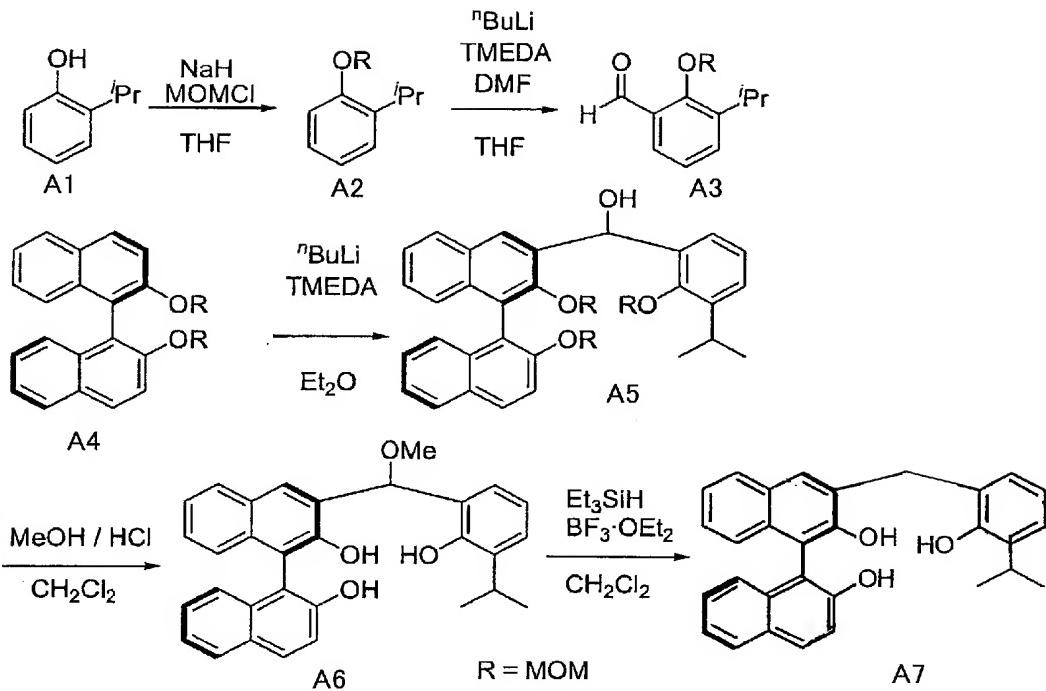
[化6]



(式中、R¹⁰、R¹¹はそれぞれ水素原子、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、及びシリルオキシ基の群から選ばれる1種を表し、R¹²は水素原子、脂肪族炭化水素基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、及びアルキルチオ基の群から選ばれる1種を表し、R¹³はそれぞれ同じでも異なっていてもよい炭化水素基を表す)で表されるケイ素エノラートである請求項6乃至8のいずれかに記載の光学活性化合物の製造方法。

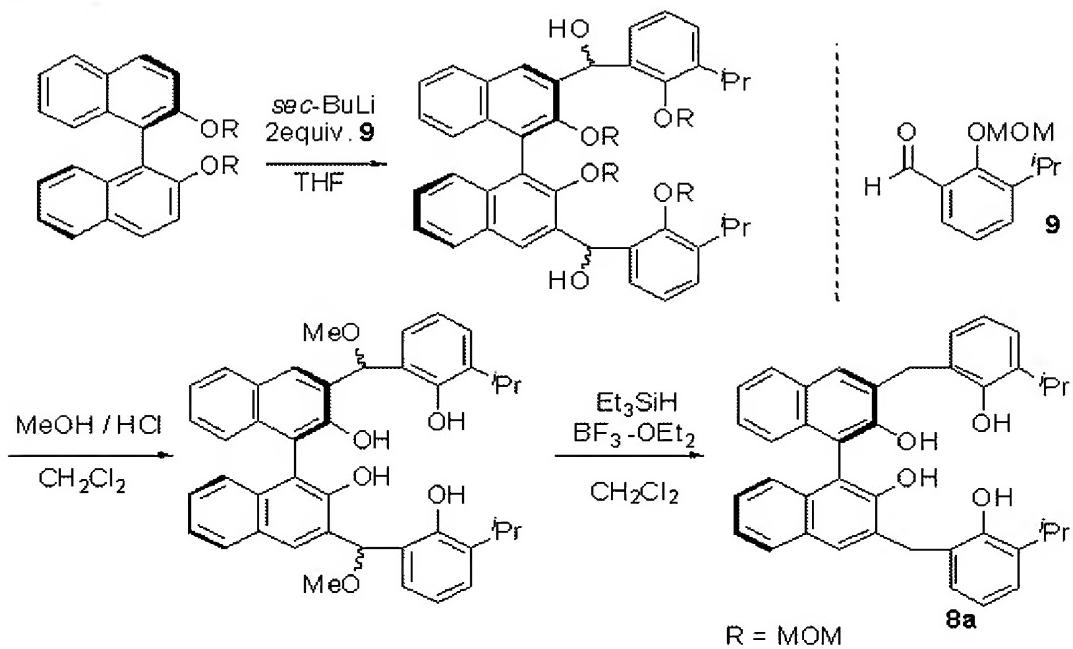
- [10] 反応系にイミダゾール誘導体を添加して行う、請求項6～9のいずれかに記載の光学活性化合物の製造方法。
- [11] 反応系に合成結晶性ゼオライトを添加して行う、請求項6～10のいずれかに記載の光学活性化合物の製造方法。
- [12] 請求項1乃至5のいずれかに記載の不斉反応用触媒を用い、反応基質と求核剤とを求核付加反応させる光学活性化合物の製造方法。
- [13] 前記反応基質がエポキシドで、前記求核剤が窒素化合物であり、光学活性化合物が含窒素化合物である請求項12に記載の光学活性化合物の製造方法。

[図1]



[図2]

Scheme 1 Synthesis of 8a



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ B01J31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ B01J21/00-38/74, 31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2005 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2005 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2005 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP 2003-299962 A (Japan Science and Technology Corp.), 21 October, 2003 (21.10.03), (Family: none) | 1-13 |
| A | JP 2001-31682 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 06 February, 2001 (06.02.01), (Family: none) | 1-13 |
| A | JP 4-91093 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 24 March, 1992 (24.03.92), (Family: none) | 1-13 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | |
|--|--|
| * Special categories of cited documents: | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance |
| "E" | earlier application or patent but published on or after the international filing date |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |
| "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "&" | document member of the same patent family |

Date of the actual completion of the international search
21 June, 2005 (21.06.05)Date of mailing of the international search report
12 July, 2005 (12.07.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷ B01J31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.⁷ B01J21/00-38/74, 31/26, C07C215/42, 213/04, C07B61/00, 53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2005年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2005年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2005年 |

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA(STN)
JSTPlus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | J P 2003-299962 A (科学技術振興事業団) 2003. 10. 21 (ファミリーなし) | 1-13 |
| A | J P 2001-31682 A (日本曹達株式会社) 2001. 02. 06 (ファミリーなし) | 1-13 |

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用す
る文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 06. 2005

国際調査報告の発送日

12. 7. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

後藤 政博

4G 8926

電話番号 03-3581-1101 内線 3416

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | J P 4-91093 A (住友化学工業株式会社) 1992. 03. 24 (ファミリーなし) | 1-13 |
| | | |

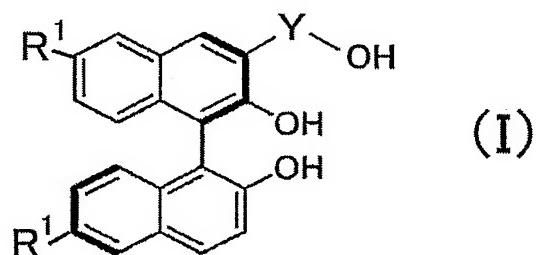
第IV欄 要約（第1ページの5の続き）

【課題】 収率及び立体選択性に優れ、取扱いも容易な不斉反応用触媒、及びそれを用いた光学活性化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 5価のニオブ化合物と、(R)一体又は(S)一体からなり光学活性なビナフートール構造を含むトリオール又はテトラオールとを混合してなる不斉反応用触媒である。

前記トリオールは、式 I

【化1】



で表される（式中、Yは2価の炭化水素基を表し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数4以下のパーフルオロアルキル基、又は炭素数4以下のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す）。